



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 36 038.3

**Anmeldetag:** 06. August 2002

**Anmelder/Inhaber:** Aventis Behring GmbH, Marburg/DE

**Bezeichnung:** Pharmazeutische Zubereitung mit RNA  
als Cofaktor der Hämostase

**IPC:** A 61 K 31/7105

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 13. März 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag



Joost

5 AVENTIS BEHRING GMBH  
ANR 8177007

2002/M014 (A54)  
Dr. Pfe/vm

10 Pharmazeutische Zubereitung mit RNA als Cofaktor der Hämostase

15 Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, die neben Blutgerinnungsfaktoren zusätzlich noch Ribonucleinsäure (RNA) oder biologisch aktive Bruchstücke der RNA enthalten.

20 Es ist bekannt, dass die Prozesse der Hämostase (Blutgerinnung und Fibrinolyse), die lokal und zeitlich begrenzt nach Einsetzen einer Gefäßläsion ablaufen, durch spezifische Interaktionen zwischen aktivierten Gefäßwandzellen, Blutplättchen und Proteinfaktoren gesteuert werden. Über zumeist ionische Wechselwirkungen der Calcium-bindenden und Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren wird eine Lokalisierung der in der Hämostase wirksamen Proteine auf vor allem negativ geladenen Biomembranen an der Verletzungsstelle erreicht. In vitro können diese  
25 Wechselwirkungen und damit die Aktivierung des Blutgerinnungssystems sowie das Ausmaß der Bildung eines Fibringerinnsels durch komplexierende Substanzen wie Ethylendiamin-tetraessigsäure (EDTA) oder Citrat verhindert werden. In vivo verbietet sich der Einsatz solcher Antikoagulantien; hier kann über die Therapie mit oralen Vitamin K-Antagonisten die Calciumbindung der Gerinnungsfaktoren  
30 verhindert werden, so dass das Ausmaß der Hämostase herabgesetzt wird.

Neben der Bildung von negativ geladenen Phospholipiden durch Freilegung von Zellmembranen der Blutplättchen und anderer vaskulärer Zellen kommt es nach Verletzung der Gefäßwand auch zur Exposition intrazellulärer Komponenten,  
35 insbesondere der zytosolischen Proteine. Gut erforscht ist, dass das Blutgerinnungssystem zwei unterschiedliche, kaskadenförmige Aktivierungswege

5 von im Plasma anwesenden Gerinnungsfaktoren umfasst. Je nach auslösendem Mechanismus dient bevorzugt der endogene oder der exogene Weg zur Initiation der Gerinnung. Bei einer Gewebeverletzung wird als Starter des exogenen Gerinnungsweges das Thromboplastin (tissue factor, TF) mit Phospholipiden von den betroffenen Zellen exponiert. Die besondere Funktion des  
10 Blutgerinnungsfaktors VII bei diesen Vorgängen ist aus der deutschen Offenlegungsschrift 199 03 693 bekannt. Das membranständige Thromboplastin kann sowohl dem Gerinnungsfaktor VII (FVII) als auch den zirkulierenden, aktivierten FVII (FVIIa) binden. Dieser TF-FVIIa-Komplex führt in Gegenwart von Calcium-Ionen und Lipiden zur Bindung des FX, der durch limitierte Proteolyse in  
15 seine aktivierte Form (FXa) überführt wird. FXa wiederum führt durch Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin zur Bildung von Fibrin und damit letztendlich zum Wundverschluss.

Nach den bisherigen Kenntnissen vollzieht sich die weitere Aktivierung des an das  
20 Thromboplastin gebundenen FVII vor allem autokatalytisch, wird aber nach der Initiation der Gerinnungskaskade vor allem durch FXa und Thrombin unterstützt, was zu einer deutlichen Verstärkung der Reaktionskaskade führt.

Aus diesen Befunden konnte die Erkenntnis abgeleitet werden, dass in bestimmten  
25 klinischen Situationen die Applikation von FVIIa oder FVIIa-enthaltenden Konzentraten indiziert ist. Bei Patienten, die zum Beispiel unter Hämophilie A leiden und als Folge der Verabreichung von FVIII Antikörper gegen FVIII entwickelt haben, wird die sog. "FVIII bypassing activity" (FEIBA) des FVIIa genutzt. Dabei hat sich gezeigt, dass FVIIa gut verträglich ist und zu keiner Thrombose neigung führt, sich  
30 aber dazu eignet, die Gerinnung in einem begrenzten, jedoch ausreichendem Umfang zu gewährleisten. Rekombinanter FVIIa wird bereits therapeutisch und prophylaktisch verwendet. Aus Blutplasma gewonnener FVII kann ebenfalls aktiviert und danach verwendet werden. Zu dieser Aktivierung können nach den bisherigen Kenntnissen Proteasen wie Thrombin verwendet werden, die aber als  
35 solche die Gerinnung selbst stark aktivieren und zu einer Thrombosegefährdung

- 5 führen können. Deshalb ist die anschließende Entfernung oder Inaktivierung von Thrombin erforderlich und führt zu Ausbeuteverlusten. Die Anwendung von FXa oder FIIa (Thrombin) ist wegen der damit verbundenen Thrombosegefährdung häufig kontraindiziert und nur in Notfällen, zum Beispiel bei extremen Blutverlusten und unstillbaren Blutungen angezeigt.
- 10 FVIIa wird nur in sehr geringen Konzentrationen im Plasma gesunder Menschen gefunden. Über die Bildung und Herkunft des im Blut zirkulierenden FVIIa ist bisher nur sehr wenig bekannt. Es wurde deshalb angenommen, dass Spuren von exprimiertem oder bei einer Zellzerstörung freigesetztem Thromboplastin dabei eine Rolle spielen könnten. Trotz der intensiven Erforschung aller mit der
- 15 Blutgerinnung zusammenhängenden Vorgänge konnten bisher jedoch keinerlei Hinweise dafür gefunden werden, dass Bestandteile der verletzten Zelle bei der Auslösung der hämostatischen Prozesse eine entscheidende Rolle spielen könnten.
- 20 Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass unter den aus verletzten Geweben und Zellen freigesetzten Bestandteilen die zelluläre RNA einen wichtigen initialen Cofaktor für das Auslösen der extrinsischen Gerinnungskaskade darstellt. Diese Beobachtung gibt Anlass, die Funktion der RNA oder von biologisch aktiven Bruchstücken der RNA in hämostatischen Prozessen genauer zu untersuchen und
- 25 pharmazeutische Zubereitungen zu entwickeln, denen zur Förderung der Hämostase RNA oder biologisch aktive Bruchstücke der RNA zugesetzt sind.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb eine pharmazeutische Zubereitung, die eine zur Förderung der Blutgerinnung ausreichende Menge von RNA oder von einem

30 oder mehreren die Blutgerinnung fördernden Bruchstücken von RNA enthält. Vorzugsweise umfasst eine derartige Zubereitung zusätzlich noch einen Aktivator für einen plasmatischen Blutgerinnungsfaktor. Besonders geeignet als Aktivator ist die den Faktor VII aktivierende Protease (FSAP) oder ihr Proenzym.

5 Den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen liegt die Erkenntnis zugrunde, dass die RNA den wirksamsten Cofaktor für das Proenzym des FSAP darstellt und zur Aktivierung dieses Enzyms führt. Diese Wechselwirkung wird sowohl für RNA aus Zellüberständen als auch mit aus zytosolischer RNA gewonnenen Fraktionen erzielt und wird vor allem der ribosomalen RNA von Zellen  
10 zugeschrieben. Dabei besteht offensichtlich kein zellspezifischer Cofaktoreffekt, da sich die RNA-Moleküle in den verschiedenen Zelltypen sehr ähnlich sind und offenbar die hohe negative Überschussladung die Funktionen von RNA als Cofaktor der FSAP bestimmt.

15 Diese Erkenntnisse werden durch die Beobachtung untermauert, dass FSAP sich spezifisch an RNA binden kann und durch eine hypertone Kochsalzlösung auch wieder dissoziiert wird. Bemerkenswert ist also, dass unter physiologischen Bedingungen eine spezifische Bindung an FSAP nur durch RNA, nicht aber durch DNA feststellbar ist.

20

Der Erfindung liegt somit die Erkenntnis zugrunde, dass durch die Wechselwirkung von RNA mit FSAP, welches der wirksamste Aktivator des Gerinnungsproenzymfaktors VII ist, die extrinsische Aktivierung der Blutgerinnung induziert wird. Dieser durch Gewebsverletzungen spezifisch aktivierte  
25 Gerinnungsweg wird also durch den neuen Cofaktor RNA in Gang gesetzt. Damit eröffnen sich neue und ganz unterschiedliche Wege durch geeignete pharmazeutische Zubereitungen Einfluss auf die Vorgänge der Hämostase zu nehmen.

30 Ein neuer Ansatzpunkt hierfür ist die Verwendung von RNA-abbauenden und inhibierenden Verbindungen zur Einwirkung auf hämostatische Prozesse. Wird durch Zuführung von RNA-spaltenden oder inhibierenden Substanzen der die Blutgerinnung beeinflussende Cofaktor RNA inaktiviert, steht er dann nicht mehr für die Aktivierung von FSAP zur Verfügung. Hieraus ergibt sich, dass RNAsen die  
35 Wirkung von FSAP aufheben und damit auch den Blutgerinnungsfaktor VII

5 unwirksam machen können. Das hat ein neues anticoagulatorisches Prinzip zur Folge, das therapeutisch nutzbar ist. RNA-degradierende oder maskierende Komponenten können also wichtige therapeutische Wirkungen entfalten, die hochspezifisch, ohne Nebenwirkungen, selektiv die Initiierung des Gerinnungssystems verhindern und damit einen deutlichen anticoagulatorischen  
10 oder antithrombotischen Effekt haben.

Aus der deutschen Offenlegungsschrift 199 03 693 ist nun außerdem bekannt, dass die den Faktor VII aktivierende Protease (FSAP) auch die Eigenschaft hat, eine effektive Aktivierung der Einketten-Urokinase (scuPA, single chain urokinase  
15 plasminogen activator) und des Einketten-TPA (sctPA, single chain tissue plasminogen activator) zu bewirken, also als Plasminogenaktivator-Aktivator (PAA) agieren kann. Die Aktivierung der Plasminogen-Aktivatoren kann in Anwesenheit von Plasminogen in einer gekoppelten Reaktion auch durch die Plasminbildung selbst oder durch die von Plasmin bewirkte Auflösung eines Fibringerinnsels  
20 bestimmt werden.

Hieraus ergibt sich, dass RNA oder biologisch aktive Bruchstücke der RNA auch einen deutlichen Einfluss auf die Förderung der Fibrinolyse nehmen.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind deshalb pharmazeutische Zubereitungen, die zusätzlich zu einer zur Förderung der Fibrinolyse ausreichenden Menge RNA oder einem oder mehreren die Fibrinolyse fördernden Bruchstücken von RNA einen Aktivator für ein plasmatisches Fibrinolytikum enthalten. Als Aktivator für ein plasmatisches Fibrinolytikum kann vorzugsweise die  
30 Plasminogenaktivatoren-aktivierende Protease FSAP oder ihr Proenzym eingesetzt werden. Insbesondere ist bekannt, dass FSAP die fibrinolytischen Eigenschaften der Prourokinase sehr effizient zu aktivieren vermag. Deshalb kann RNA durch Unterstützung der Aktivierung des FSAP-Proenzyms auch zur Initiation und/oder Verstärkung der Fibrinolyse verwendet werden, zum Beispiel im Fall von  
35 Fibrinablagerungen oder Thrombosen. Dabei kann die RNA selbst, ihre biologisch

5    aktiven Bruchstücke oder daraus abgeleitete Strukturen in Form von synthetisch hergestellten Molekülen Verwendung finden. Dementsprechend haben auch RNA-abbauende oder inhibierende Substanzen die Wirkung, die Aktivierung von FSAP zu verhindern und damit die Fibrinolyse zu unterbinden .

10   Die besonderen Eigenschaften der FSAP haben bereits zur Entwicklung von zusätzlichen Bestimmungsmethoden geführt, die in der DE 199 03 693 beschrieben sind. Die dort beschriebenen Testmethoden können nun erheblich spezifischer und genauer durchgeführt werden, wenn das Diagnostikum auch noch eine ausreichende Menge von RNA oder von aktiven Bruchstücken der RNA enthält.

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist deshalb ein Diagnostikum zum quantitativen und qualitativen Nachweis der den Blutgerinnungsfaktor VII aktivierenden Protease FSAP oder ihres Proenzym, bei dem zur Bestimmung

20   a)    der die Blutgerinnungsfaktoren VIII/VIIIa oder V/Va inaktivierenden Wirkung oder

b)    der die Gerinnungszeiten verkürzenden Wirkung in globalen Gerinnungstests oder

25

c)    der die Plasminogenaktivatoren aktivierenden Wirkung oder

d)    der den Faktor VII aktivierenden Wirkung

30   eine ausreichende Menge von RNA oder von biologisch aktiven Bruchstücken der RNA eingesetzt wird.

Die Bestimmung der durch FSAP bewirkten Inaktivierung der Blutgerinnungsfaktoren VIII/VIIIa oder V/Va beruht darauf, dass eine FSAP  
35   enthaltende Lösung mit dem Faktor VIII/VIIIa oder dem Faktor V/Va inkubiert wird

5 und dann die verbleibende Menge der genannten Faktoren mittels eines üblichen  
Aktivitätstests gemessen und daraus durch Vergleich mit einer Standardkurve die  
FSAP-Menge quantitativ bestimmt wird. Dabei wird die Inkubation der  
Proteaseaktivität nach vorgegebenen Zeitabschnitten durch die limitierte Zugabe  
10 von Aprotinin inhibiert, welches den Vorteil hat, dass es in diesen Konzentrationen  
die anschließenden Messungen des Testsystems nicht beeinflusst. Danach werden  
die restlichen Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren mittels eines dem Fachmann  
geläufigen Tests gemessen. Besonders bewährt hat sich hierfür ein Testsystem,  
bei dem der sog. Coamatic® Faktor VIII Test (Chromogenix AB) eingesetzt wird, der  
im wesentlichen die Faktoren IXa und X enthält, wobei in Gegenwart eines  
15 Thrombininhibitors die entstandene Menge an FXa mittels einer Umsetzung eines  
chromogenen Substrats quantifiziert wird. Diese ist wiederum der FVIII- oder  
FVIIIa-Menge proportional.

Trotz der FV- und FVIII-Inaktivierung konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von  
20 FSAP zu Blut, zu an Plättchen reichem Plasma oder Plasma die Gerinnungszeiten  
verkürzte, also der procoagulatorische Effekt in verschiedenen sog. "globalen  
Gerinnungstests" überwog. Unter diesen Testsystemen versteht man zum Beispiel  
die nicht-aktivierte partielle Thromboplastinzeit (NAPTT), die Prothrombinzeit (PT)  
und die Rekalzifizierungszeit. Da die Verkürzung dieser Gerinnungszeiten, gemessen  
25 zum Beispiel in sog. Coagulometern, mittels Thromboelastographie oder aber in  
chromogenen Tests, mit der Konzentration einer gerinnungsfördernden Substanz  
korreliert, kann umgekehrt anhand einer Eichkurve aus der Gerinnungszeit auf die  
Konzentration der Substanz in einer Probe geschlossen werden. Entsprechend  
lässt sich die Konzentration des FSAP mit Hilfe von ausgewählten Gerinnungs-  
30 Globaltests bestimmen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch ein Diagnostikum zum  
quantitativen oder qualitativen Nachweis von FSAP durch Bestimmung der die  
Blutgerinnungszeiten verkürzenden Wirkung mittels

- 5 a) der nicht-aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (NAPTT)
- b) der Prothrombinzeit (PT)
- c) der Plasma-Rekalzifizierungszeit oder
- 10 d) der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT)

eine ausreichende Menge von RNA oder von biologisch aktiven Bruchstücken der RNA enthält. Durch den Zusatz von RNA oder seinen Bruchstücken wird auch

15 dieser Test spezifischer und empfindlicher.

Schließlich kann auch die durch FSAP bewirkte Aktivierung der Einketten-Urokinase oder der Einketten-tPA für ein Testsystem zum Nachweis von FSAP verwendet werden, das durch den Zusatz von RNA oder von aktiven Bruchstücken

20 der RNA noch verbessert wird. Dabei wird die Aktivität der aktivierten Plasminogenaktivatoren mit Hilfe zum Beispiel chromogener Substrate gemessen. Die Aktivierung der Plasminogenaktivatoren kann in Anwesenheit von Plasminogen in einer gekoppelten Reaktion auch durch die Plasminbildung selbst oder durch die von Plasmin bewirkte Auflösung eines Fibringerinnsels bestimmt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können als Blutgerinnungsmittel entweder allein oder zusammen mit anderen die Proteaseaktivität erhöhenden Substanzen wie Heparin oder dem Heparin verwandten Substanzen wie Heparansulfat und/oder Calciumionen eingesetzt

30 werden. Die Anwendung eines derartigen Mittels kann zum Beispiel unter Ausnutzung seiner FVIII bypassing activity (FEIBA) angezeigt sein, wenn Unverträglichkeiten gegenüber den FVIII und/oder FIX und/oder FXI und/oder den Proteinen der Kontaktphase, wie FXII, zum Beispiel wegen des Vorliegens von Antikörpern, bestehen oder andersartige Mangelsituationen vorliegen. Auch die

35 Anwendung ex vivo zur allgemeinen Blutungsprophylaxe oder zur Stillung von

- 5 Blutungen kann mit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung zur Förderung der Blutgerinnung durchgeführt werden.

Andererseits kann durch die Aktivierung von Plasminogenaktivatoren durch die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung auch eine limitierte Proteolyse  
10 der Einketten-PAs stattfinden, die zu ihrer Aktivierung geeignet ist. Das führt zu einer Fibrinolyse durch Aktivierung zum Beispiel der Prourokinase, die den Einsatz der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen bei thromboembolischen Erkrankungen wie bei der Beinvenenthrombose, dem Herzinfarkt oder Schlaganfällen angezeigt erscheinen lässt.

15

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können also zur endogenen oder exogenen Aktivierung von Plasminogenaktivatoren wie Prourokinase oder tPA verwendet werden. Diese Anwendungsmöglichkeit steht nicht im Widerspruch zu der Tatsache, dass FSAP auch procoagulatorisch wirken kann. Die Frage, welche der  
20 beiden Reaktionen überwiegt, regelt sich wahrscheinlich durch die Verfügbarkeit der physiologischen Substrate. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens wird der Faktor VII im Plasma moderat aktiviert und hält ständig eine bestimmte Konzentration an FVIIa aufrecht, um plötzlichen Gefäßverletzungen sofort entgegenwirken zu können. Dagegen findet man beim tPA und beim Urokinase-  
25 Plasminogenaktivator nur ng-Mengen in 1 ml Blutplasma. Erst bei Fibrinablagerung oder Thromben erhöht sich die Konzentration an Plasminogenaktivatoren durch Sekretion oder Synthese, die nach Aktivierung lokal, besonders thrombusgebunden, ihre thrombolytische Aktivität durch Plasminogen-aktivierung entfalten. In Anwesenheit von Einketten-PAs, besonders lokal begrenzt, könnte  
30 deren Aktivierung die FVII-Aktivierung überwiegen, wodurch eine Anpassung an die physiologische Situation möglich ist. Entsprechend kann FSAP auch die Hämostase regulieren, wodurch eine Substitution mit FSAP oder ihres Proenzymes bei angeborenen oder erworbenen Mangelzuständen geeignet ist.

- 5 Da sich gezeigt hat, dass die Plasminogenaktivator (vor allem Pro-Urokinase) verstärkende Wirkung der FSAP besonders durch Calcium und/oder Heparin oder heparinähnliche Substanzen wie Dextransulfat gefördert wird, können zur erfindungsgemäßen Auflösung von fibrinhaltigen Thromben besonders vorteilhaft pharmazeutische Zubereitungen eingesetzt werden, die außer RNA oder biologisch
- 10 aktiven RNA-Bruchstücken zusätzlich noch lösliche Calciumsalze und/oder Heparin oder heparinähnliche Substanzen enthalten.

5 AVENTIS BEHRING GMBH  
ANR 8177007

2002/M014 (A54)  
Dr. Pfe/vm

10 Patenansprüche:

- 15 1. Pharmazeutische Zubereitung, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie eine zur Förderung der Blutgerinnung ausreichende Menge von RNA oder von einem oder mehreren die Blutgerinnung fördernden Bruchstücken von RNA enthält.
- 20 2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie zusätzlich zu der die Blutgerinnung fördernden Menge von RNA oder von einem oder mehreren die Blutgerinnung fördernden Bruchstücken von RNA einen Aktivator für einen plasmatischen Blutgerinnungsfaktor enthält.
- 25 3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Aktivator die den Faktor VII aktivierende Protease (=FSAP) oder ihr Proenzym enthält.
- 30 4. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie zur Förderung der Blutgerinnung eingesetzt wird.
5. Pharmazeutische Zubereitung, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie eine zur Förderung der Fibrinolyse ausreichende Menge einer oder mehrerer die RNA abbauender oder inhibierender Verbindungen enthält.

5 6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie zusätzlich zu einer zur Förderung der Fibrinolyse ausreichenden Menge RNA oder einem oder mehreren die Fibrinolyse fördernden Bruchstücken von RNA einen Aktivator für ein plasmatisches Fibrinolytikum enthält.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**,  
10 dass sie als Aktivator für ein plasmatisches Fibrinolytikum die Plasminogenaktivatoren aktivierende Protease FSAP oder ihr Proenzym enthält.

8. Diagnostikum zum quantitativen oder qualitativen Nachweis der den Blutgerinnungsfaktor VII aktivierenden Protease FSAP oder ihres Proenzym,  
15 **dadurch gekennzeichnet**, dass es zur Bestimmung

a) der die Blutgerinnungsfaktoren VIII/VIIIa oder V/Va inaktivierenden Wirkung oder

20 b) der die Blutgerinnungszeiten verkürzenden Wirkung in globalen Gerinnungstests oder,

c) der die Plasminogenaktivatoren aktivierende Wirkung oder

25 d) der den FVII aktivierende Wirkung

eine ausreichende Menge von RNA oder von aktiven Bruchstücken der RNA enthält.

30 9. Diagnostikum nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass es zur Bestimmung der die Blutgerinnungszeiten verkürzenden Wirkung mittels

a) der nicht-aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (NAPTT) oder

35 b) der Prothrombinzeit (PT) oder

5

- c) der Plasma-Rekalzifizierungszeit oder
- d) der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT)

10 eine ausreichende Menge von RNA oder von aktiven Bruchstücken der RNA enthält.

10. Diagnostikum nach den Ansprüchen 8 und 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass es zur Bestimmung der die Plasminogen-Aktivatoren aktivierenden oder  
15 verstärkenden Wirkung durch die Aktivierung

a) der Einketten-Urokinase (scuPA, single chain urokinase plasminogen activator) oder

20 b) der Einketten-tPA (sctPA, sigle chain tissue plasminogen activator)

eine ausreichende Menge von RNA oder von aktiven Bruchstücken der RNA enthält.

10

Zusammenfassung:

**Pharmazeutische Zubereitung mit RNA als Cofaktor der Hämostase**

15

Es werden pharmazeutische Zubereitungen beschrieben, die zur Förderung der Blutgerinnung als auch zur Förderung der Fibrinolyse ausreichende Mengen von RNA oder ein oder mehrere die Blutgerinnung fördernden Bruchstücke von RNA enthalten. Insbesondere werden sie vorteilhaft zusammen mit einem Aktivator für hämostatische Prozesse, wie der den Faktor VII aktivierenden Protease (FSAP) eingesetzt.

20